



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2002 A 002658**



REC'D **19 FEB 2004**

WIPO PCT

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

7 NOV. 2003

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

EPO - DG 1

05.12.2003

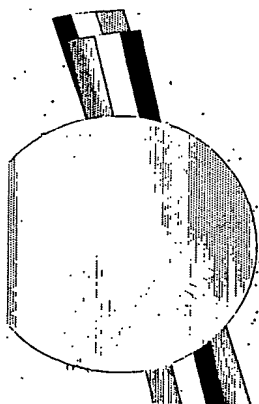
93

ma, il

IL DIRIGENTE

Paola Di Cintio

D.ssa Paola DI CINTIO



HF 2745/061/IT

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

MODULO A

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)1) Denominazione NICOX S.A.Residenza SOPHIA ANTIPOLIS (FR)

2) Denominazione

Residenza

codice

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.cognome nome SAMA DANIELEdenominazione studio di appartenenza SAMA PATENTSvia G.B. MORGAGNIn. 2città MILANOcap 20142 (prov) MI**C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario**

via

n. 1

città

cap 1 (prov) 1**D. TITOLO**classe proposta (sez/cl/sci) 1gruppo/sottogruppo 1 / 1"FARMACI PER IL DOLORE CRONICO"**ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:**SI ☐ NO ☒SE ISTANZA: DATA 11 / 11 / 11N° PROTOCOLLO 1**E. INVENTORI DESIGNATI**

cognome nome

cognome nome

1) LONGINI ENNIO3) DEL SOLDATO PIERO2) ALMIRANTE NICOLETTA

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R1) 1 / 1 / 12) 1 / 1 / 1

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione**H. ANNOTAZIONI SPECIALI****DOCUMENTAZIONE ALLEGATA**

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 60Doc. 2) 1 PROV n. tav. 1Doc. 3) 1 RISDoc. 4) 1 RISDoc. 5) 1 RISDoc. 6) 1 RISDoc. 7) 1

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

QUATTROCENTOSETTANTADUE/730

8) attestati di versamento, totale

COMPILATO IL 11/11/2009

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

P. NICOX S.A.

obbligatorio

CONTINUA SI/NO NOSAMA PATENTS (SAMA DANIELE)

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002658

Reg. A.

L'anno milanevecentoQUEMILADUE

il giorno

DICIASSETTE

del mese di

DICEMBRE

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, contraddistinta da n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.**I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**

L'UFFICIALE ROGANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002658

REG. A

DATA DI DEPOSITO 17/12/2002 HF 2745/061

NUMERO BREVETTO

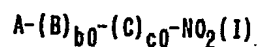
DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

"FARMACI PER IL DOLORE CRONICO"

L. RIASSUNTO

Composti nitroossiderivati o loro sali aventi la seguente formula generale (I):



in cui:

$c0$ è un intero ed è 0 oppure 1,

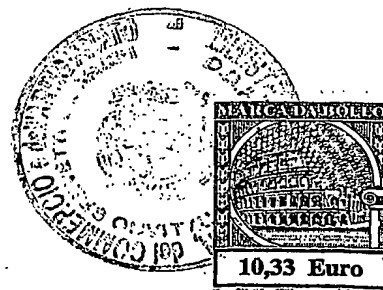
$b0$ è un intero ed è 0 oppure 1,

$A = R-T_1-$, in cui R è il radicale di un farmaco antidolorifico per il dolore cronico, in particolare per il dolore neuropatico e $T_1 = NR_{1C}$ in cui R_{1C} è H oppure C_1-C_5 alchile;

B è tale che il suo precursore è scelto tra amminoacidi, idrossiacidi, polialcool, composti contenenti almeno una funzione acida;

C è un radicale bivalente contenente un radicale alifatico, eterociclico o aromatico.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 2455 Routes des Dolines, Espace Gaia II - Bâtiment I, 06906 Sophia Antipolis - Francia

* * * * *

La presente invenzione riguarda composti con efficacia migliorata nella riduzione del dolore cronico, in particolare il dolore neuropatico.

Per la descrizione del dolore cronico, per motivi di semplicità si fa riferimento, da qui in avanti, al dolore neuropatico.

E' noto che il dolore neuropatico è una forma di dolore cronico che ha origine da un danno o da una malattia del sistema nervoso centrale o periferico. Il dolore neuropatico comprende una serie di sintomatologie dolorose, quali ad esempio le seguenti: il dolore neuropatico diabetico, la sindrome dolorosa post-infarto, il dolore causato dal trattamento chemioterapico, oppure può derivare da un'infezione causata da agenti virali, quali ad esempio Herpes, ad esempio Herpes zoster, ecc.

Il dolore neuropatico generalmente affligge i pazienti per anni, e costituisce un problema sociale in quanto la cronicità dei sintomi induce nei pazienti forme di stress psicologico anche gravi.

MI 2002A 002658

Negli ultimi vent'anni la ricerca sulla patogenesi del

dolore neuropatico ha compiuto notevoli progressi. Studi condotti su modelli sperimentali umani e animali di dolore neuropatico hanno dimostrato che il sistema nervoso centrale reagisce agli stimoli algogeni con una serie di risposte biochimiche e fisiopatologiche. Questa capacità del sistema nervoso di adattarsi funzionalmente e morfologicamente agli stimoli algogeni, è nota come neuroplasticità e svolge un ruolo fondamentale nell'indurre l'insorgenza o nel mantenere la sintomatologia dolorosa.

Gli analgesici convenzionali che sono stati utilizzati per il trattamento del dolore cronico risultano parzialmente efficaci o inefficaci.

La carbamazepina, che è stata ampiamente impiegata in studi clinici, è risultata efficace nel trattamento di nevralgie del trigemino, del dolore neuropatico nel diabete e nella nevralgia post-erpetica. La somministrazione di questo farmaco ha l'inconveniente di dare luogo a effetti collaterali come sonnolenza, vertigini, atassia, nausea e vomito, che ne limitano l'uso.

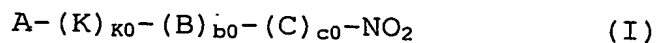
In questi ultimi anni si sono sperimentati altri farmaci per il trattamento del dolore neuropatico. Tra questi si cita in particolare la gabapentina che ha una elevata efficacia analgesica per il trattamento del dolore neuropatico, in modo particolare il dolore neuropatico diabetico e il dolore post-erpetico. Anche nel caso della gabapentina sono stati riscon-

trati effetti collaterali, ad esempio sonnolenza, affaticamento, obesità, ecc. (Martindale XXXa Ed. pag. 374).

Era pertanto sentita l'esigenza di avere a disposizione farmaci che nel trattamento del dolore cronico, in particolare quello neuropatico, avessero un profilo farmacoterapeutico migliorato e/o con minori effetti collaterali.

E' stato ora sorprendentemente e inaspettatamente trovato dalla Richiedente che questo problema tecnico può essere risolto con la classe di farmaci che viene sotto descritta.

Costituisce un oggetto della presente invenzione composti nitroossiderivati o loro sali aventi la seguente formula generale (I):



in cui:

c_0 è un intero ed è 0 oppure 1, preferibilmente 1;

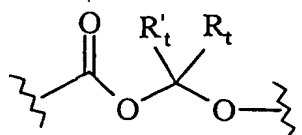
b_0 è un intero ed è 0 oppure 1, con la condizione che c_0 e b_0 non possono essere contemporaneamente uguali a zero;

k_0 è un intero ed è 0 oppure 1;

$A = R-T_1-$, in cui R è il radicale di un farmaco antidolorifico per il dolore cronico, in particolare per il dolore neuropatico;

$T_1 = NR_{1c}$, R_{1c} è H oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio;

K è (CO) (oxo) oppure il radicale bivalente $(1C)$ avente la seguente formula:



(1-C)

in cui il carbonile è legato a T_1 ; R_t e R'_t , uguali o diversi, sono H, C_1 - C_{10} alchile, fenile, benzile, $-COOR_y$, in cui R_y = H, C_1 - C_{10} alchile, fenile, benzile;

$B = -T_B-X_2-T_{BI}-$ in cui

$T_B = (CO)$ oppure X , in cui $X = O, S, NR_{1c}$, in cui R_{1c} è come sopra definito;

quando $b_0 = 1$:

- $T_B = (CO)$ e $k_0 = 0$;
- $T_B = X$ come sopra definito, $K_0 = 1$ essendo $K = (CO)$;

$T_{BI} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$; in cui X è come sopra definito; tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$;

quando $c_0 = 0$ $T_{BI} = -O-$;

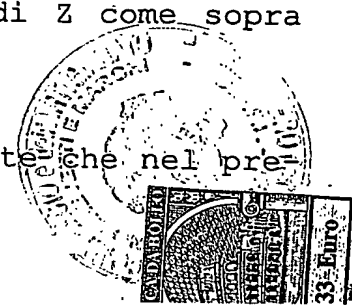
X_2 radicale bivalente, è tale che nel corrispondente precursore di $B -T_B-X_2-T_{BI}-$ in cui le valenze libere di T_B e di T_{BI} sono saturate ciascuna con OZ , con Z oppure con

$-N(Z^I)(Z^{II})$, essendo:

$Z = H, C_1$ - C_{10} , preferibilmente C_1 - C_5 alchile lineare o ramificato quando possibile,

Z^I, Z^{II} uguali o diversi hanno i valori di Z come sopra definito,

in base ai valori di T_B e/o T_{BI} , tenendo presente che nel pre-



cursore di B la funzione chimica che include T_2 è di tipo carbossilico od estere, e la funzione chimica che comprende T_{BI} è di tipo carbossilico, estere, ammido, -SH, -OH, ammina;

il composto precursore di B come sopra definito è scelto preferibilmente nelle seguenti classi di composti:

- amminoacidi, scelti tra i seguenti: L-carnosina, anserina, selenocisteina, selenometionina, penicilamina, N-acetilpenicilamina, cisteina, N-acetilcistena, glutatione o suoi esteri, preferibilmente estere etilico o isopropilico;
- idrossiacidi, scelti tra i seguenti: acido gallico, acido ferulico, acido gentisico, acido citrico, acido caffeico, diidrocaffeico, acido p-cumarico, acido vanillico;
- polialcoli aromatici ed eterociclici, scelti tra i seguenti: acido nordiidroguaiaretico, quercetina, catechina, kaempferolo, sulfuretina, acido ascorbico, acido iso-ascorbico, idrochinone, gossypol, acido reductico, metossiidrochinone, idrossiidrochinone, propil gallato, saccarosio, 3,5-di-tertbutil-4-idrossibenzilalcol glicollato, alcool p-cumarico, 4-idrossi-feniletalcol, alcool coniferilico, allopurinolo;
- composti contenenti almeno una funzione acida libera, scelti tra i seguenti: acido 3,3'-tiiodipropionico, acido fumarico, acido diidrossimaleico, acido edetico;

C = radicale bivalente avente formula: $-T_c-Y-$

in cui:

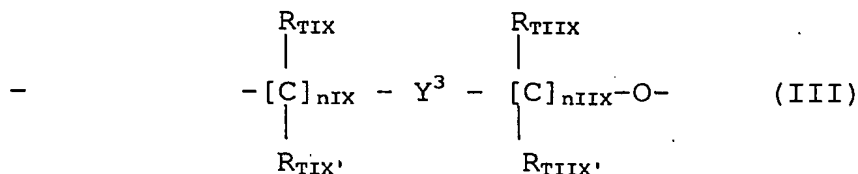
$T_c = (CO)$ quando $t_x = 0$, $T_c = X$ quando $t_{xx} = 0$, essendo X come sopra definito;

quando $b_0 = 0$ e $k_0 = 1$:

- $T_c = (CO)$ quando $K = (1C)$;
- $T_c = X$ come sopra definito quando $K = (CO)$;

Y ha uno dei seguenti significati:

Y_p :



in cui:

n_{IX} é un intero da 0 a 5 , preferibilmente 1;

n_{IIX} é un intero da 1 a 5 preferibilmente 1;

R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$ sono H;

Y^3 é un anello eterociclico saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi, contenente da uno a tre eteroatomi, preferibilmente da uno a due, detti eteroatomi essendo uguali o diversi e scelti tra azoto, ossigeno, zolfo;

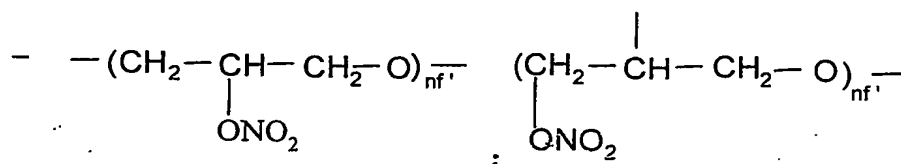
oppure Y può essere:

Y_0 , scelto tra i seguenti:

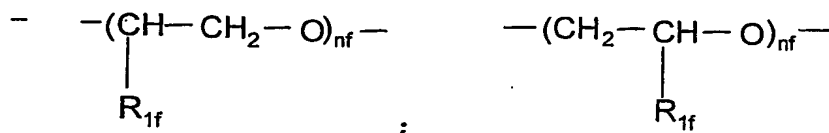
un gruppo alchilenossi $R'O$ in cui R' é C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2

a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenico uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R', essendo R' come sopra definito;

oppure Y è scelto tra uno dei seguenti gruppi:



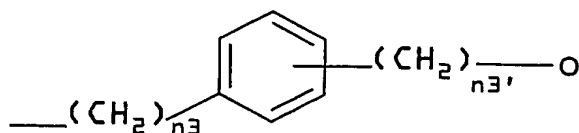
in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;



in cui $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ e nf è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 2 a 4;

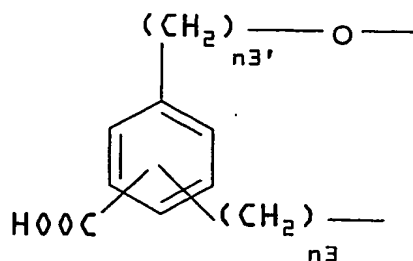
Y_{AR} , scelto tra:

Y_{AR1} :



(V)

in cui $n3$ è un intero da 0 a 5 ed $n3'$ è un intero da 1 a 3; oppure

Y_{AR2}:

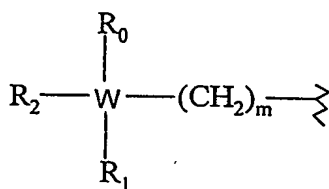
(VI)

in cui $n3$ ed $n3'$ hanno il significato sopra indicato.

Il radicale R in formula (I) è preferibilmente quello di farmaci antidolorifici cronici, in particolare di farmaci per il dolore neuropatico, e può essere scelto tra i prodotti convenzionali utilizzati per questi usi. Si possono citare gli antidepressivi triciclici e gli antiepilettici.

Preferibilmente quando $k0 = 1$ $K = \text{CO}$.

Preferibilmente R è il radicale di un farmaco antidolorifico, avente formula II:



(II)

in cui:

W è un atomo di carbonio oppure un atomo di azoto;

m è un intero da 0 a 2;

$\text{R}_0 = \text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n - \text{COOR}_y$, in cui R_y è come sopra definito; n

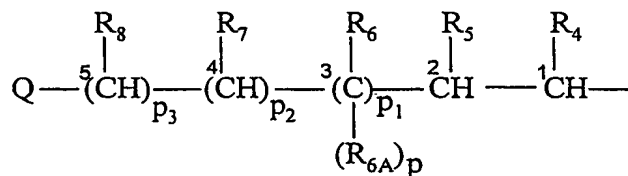
è un intero da 0 a 2;



$R_1 = H$; quando $W = N$, R_1 è il doppietto elettronico sull'atomo di azoto (valenza libera);

R_2 è scelto tra i seguenti gruppi:

- fenile, opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o con un gruppo scelto tra i seguenti:
-OCH₃, -CF₃, nitro;
- benzile mono- o diidrossi-sostituito, preferibilmente 3,4-diidrossibenzile;
- gruppo ammidino: H₂N(C=NH)-;
- il radicale di formula (IIA), in cui opzionalmente una insaturazione di tipo etilenico può essere presente tra gli atomi di carbonio in posizione 1 e 2, oppure 3 e 4, oppure 4 e 5:



(IIA)

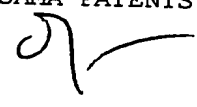
in cui:

p , p_1 , p_2 sono interi, uguali o diversi tra loro e sono 0 oppure 1;

p_3 è un intero da 0 a 10;

R_4 è idrogeno, alchile lineare o ramificato C₁-C₆, valenza libera;

R_5 può avere i seguenti significati:

- 
- alchile lineare o ramificato C_1-C_6 ,
 - cicloalchile C_3-C_6 ,
 - valenza libera,
 - OR_A , in cui R_A ha i seguenti significati:
 - alchile lineare o ramificato C_1-C_6 opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, preferibilmente F,
 - fenile, opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno oppure con uno dei seguenti gruppi: $-OCH_3$, $-CF_3$, nitro;

R_6 , R_{6A} , R_7 , R_8 , uguali o diversi, sono H, metile; oppure valenza libera;

con la condizione che nel radicale di formula (IIA), se è presente una insaturazione di tipo etilenico, tra C_1 e C_2 , R_4 e R_5 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_1 e C_2 ; se l'insaturazione è tra C_3 e C_4 , R_6 e R_7 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_3 e C_4 ; se l'insaturazione è tra C_4 e C_5 , R_7 e R_8 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_4 e C_5 ;

Q è uguale a H, OH, OR_B in cui R_B è benzile, un alchile lineare o ramificato C_1-C_6 , opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, preferibilmente F, fenile opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o con uno dei seguenti gruppi: $-OCH_3$,

-CF₃, nitro;

oppure Q può assumere uno dei seguenti significati:

- cicloalchile C₃-C₆;
- alchile lineare o ramificato C₁-C₆;
- guanidino (H₂NC(=NH)NH-);
- tioguanidino (H₂NC(=S)NH-);

in formula (II) R₂ con R₁ e con W = C presi assieme formano un anello saturo o insaturo, preferibilmente saturo, C₄-C₁₀, preferibilmente C₆.

Quando in formula (II) W = C, m = 1 e R₀ = -(CH₂)_n-COOR_y in cui n = 1 e R_y = H; R₂ e R₁ con W come sopra definito assieme formano l'anello cicloesamico, nel radicale A di formula (I) T₁ = NR_{1c} con R_{1c} = H; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come gabapentina;

quando in formula (II) W = C, m = 0 e R₀ è come definito per gabapentina con n = 0; R₁ = H; R₂ è il radicale di formula (IIA) in cui p = p₁ = 1, p₂ = p₃ = 0, R₄ = R₅ = R₆ = R_{6A} = H, Q = H; nel radicale A di formula (I) T₁ = NR_{1c} con R_{1c} = H; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come norvalina;

quando in formula (II) W = C, m = 0 e R₀ è come definito per gabapentina con n = 0; R₁ = H; R₂ è il radicale di formula (IIA) in cui p = p₁ = 1; p₂ = p₃ = 0, R₄ = R₅ = R₆ = R_{6A} = H, Q è il gruppo guanidino; nel radicale A di formula (I) T₁ = NR_{1c} con R_{1c} = H; la valenza libera di A è saturata con H, il far-

maco precursore di R è noto come arginina;

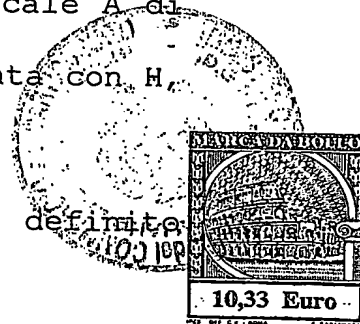
quando in formula (II) $W = C$, $m = 0$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, Q è il gruppo tioguanidino; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come tiocitrullina;

quando in formula (II) $W = C$, $m = 1$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 1$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = H$, $R_5 = Q = CH_3$; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come pregabalina;

quando in formula (II) $W = C$ ed ha configurazione (S), $m = 1$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 1$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = H$, $R_5 = Q = CH_3$; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come (S)3-isobutilGABA;

quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; $R_0 = R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, Q è il gruppo guanidino; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come agmatina;

quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; R_0 è come definito;



per gabapentina con $n = 2$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, R_4 e R_5 sono valenze libere e tra C_1 e C_2 vi è una insaturazione etilenica, $Q = H$, nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H; il farmaco precursore di R è noto come vigabatrina;

quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale 3,4-diidrossibenzile; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H; il farmaco precursore di R è noto come acido 2-amino-3-(3,4-diidrossifenil) propanoico (dopa).

Altri composti utilizzati per il dolore cronico che si possono utilizzare come precursori di $A = R-T_1$ in formula (I) sono lamotrigine, topiramate, zonisamide, carbamazepine, felbamate, amineptine, amoxapine, demexiptiline, desipramine, nortriptyline, tianeptine.

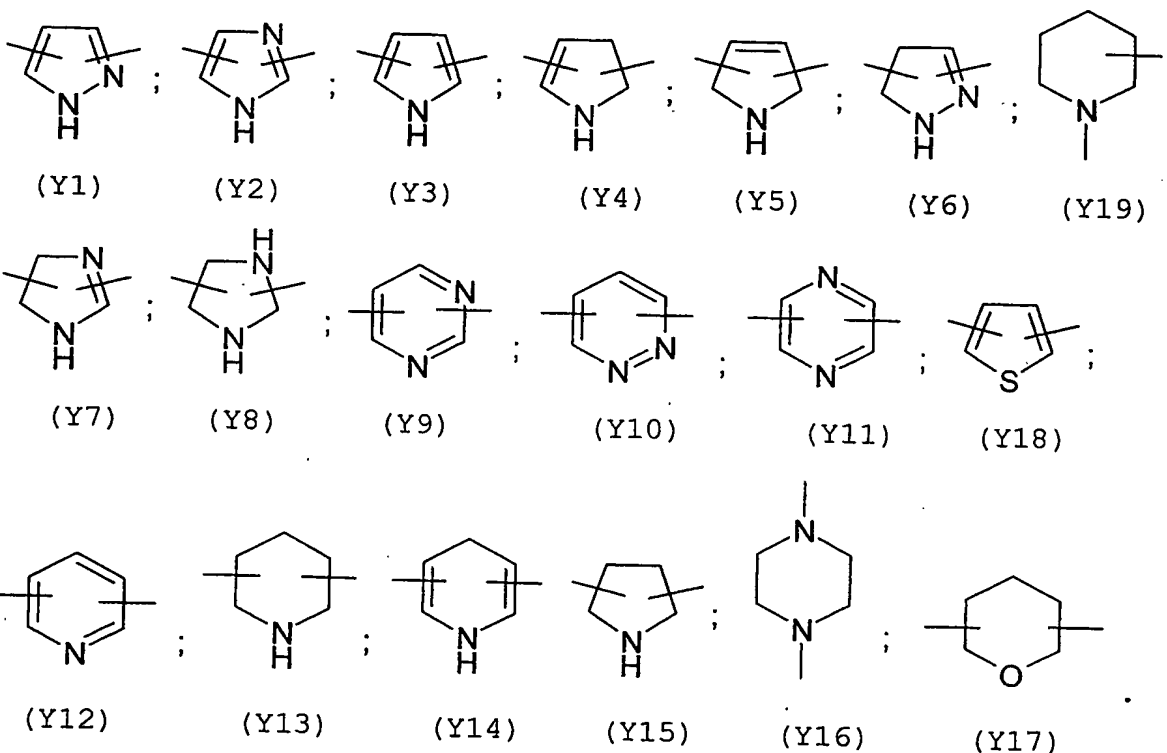
In generale i farmaci precursori di R vengono sintetizzati secondo i metodi riportati nel "The Merck Index, 12th Ed." (1996). Quando i farmaci precursori di R comprendono nella molecola il radicale di formula (IIa), possono essere sintetizzati come descritto in WO 00/79658.

I composti precursori di B dei gruppi sopra indicati vengono preparati secondo i metodi noti in letteratura e descritti, ad esempio, nel "The Merck Index, 12th Ed." qui inte-

gralmente incorporato per riferimento.

Preferibilmente quando in formula (I) $b_0 = 0$, Y nel pontante bivalente C è scelto tra Y_P e Y_{AR} come sopra definiti, preferibilmente Y_{AR} .

Preferibilmente Y^3 è scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



Preferiti di Y^3 sono i seguenti: (Y12), avente le due valenze libere nelle posizioni orto rispetto all'atomo di azoto; (Y16) con le due valenze legate ai due eteroatomi, (Y1) (pirazolo) 3,5-disostituito.

I precursori di Y come definiti dalla formula (III), in cui la valenza libera dell'ossigeno è saturata con H e la valenza libera del carbonio terminale è saturata o con un gruppo carbossilico oppure ossidrilico, sono prodotti reperibili in

(HF 2745/061)

commercio o possono essere ottenuti con metodi noti nell'arte.

In formula (I) i precursori di B preferiti per la sintesi dei nitrossiderivati utilizzabili nella presente invenzione sono i seguenti: acido ferulico, N-acetilcisteina, cisteina, acido caffeico, acido idrocaffeoico e gentisico; ancor più preferibilmente acido ferulico e N-acetilcisteina; i farmaci precursori preferiti sono i seguenti: gabapentina, norvalina, arginina, pregabalina, (S)3-isobutilGABA, agmatina.

I composti di formula (I) preferiti secondo la presente invenzione sono i seguenti:

acido 1-[4-(nitroossimetil)benzoilamminometil]cicloesanacetico (XVA);

acido 1-[3-(nitroossimetil)benzoilamminometil] ciclo esanacetico (XVIA);

acido 1-[2-(nitroossimetil)benzoilammino metil]cicloesan acetico (XVIIA);

acido 1-(4-nitroossibutanoilamminometil)cicloesanacetico (XVIII A);

acido 1-(nitroossimetossicarbonilamminometil)cicloesanacetico (XIXA);

acido 1-{{4-(nitroossimetil)benzoilossi}metossicarbonilammino metil}cicloesanacetico (XXA);

acido 1-{{3-(nitroossimetil)benzoilossi}metossicarbonilammino metil}cicloesanacetico (XXIA);

acido 1-{{2-(nitroossimetil)benzoilossi}metossicarbonilammino

metil)cicloesanacetico (XXIIA);

acido 1-[3-(nitroossimetil)fenossicarbonilammino metil] cicloesanacetico (XXIIIA);

acido {2-metossi-4-[(1E)-3-[4-(nitroossibutossi)-3-ossa-1-propenilfenossi} carbonilamminometil cicloesanacetico (XXIVA);

acido 3(S)-[4-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVA);

acido 3(S)-[3-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVIA);

acido 3(S)-[2-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVIIA);

acido 3(S)-[4-(nitroossibutanoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVIIIA);

acido 3(S)-[(nitroossimetossicarbonilamminometil]-5-metil-esanoico (XXIXA);

acido 3(S)-{[2-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil amino metil]}-5-metil-esanoico (XXXA);

acido 3(S)-{[3-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil aminometil]}-5-metil-esanoico (XXXIA);

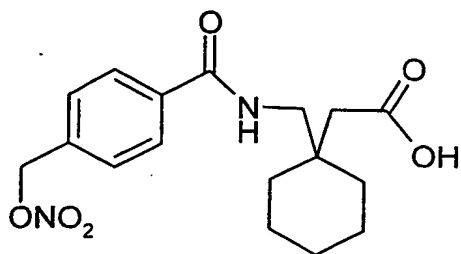
acido 3(S)-{[4-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil aminometil]}-5-metil-esanoico (XXXIIA);

acido 3(S)-[(3-nitroossimetil)fenossicarbonilamminometil]-5-metil-esanoico (XXXIIIA);

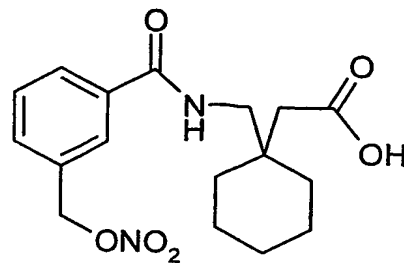
acido 3(S)-{2-metossi-4-[(1E)-3-[4-(nitroossibutossi)-3-ossa-1-propenilfenossi} carbonilamminometil-5-metil-esanoico



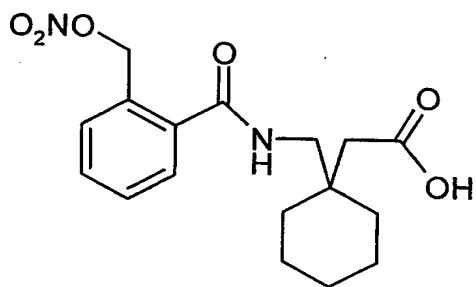
(XXXIVA) ;



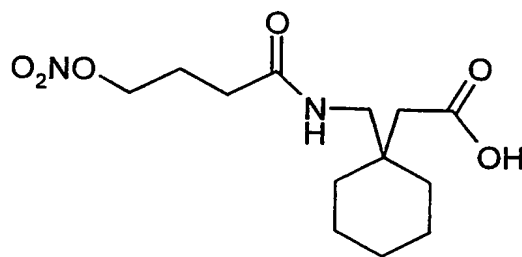
(XVA)



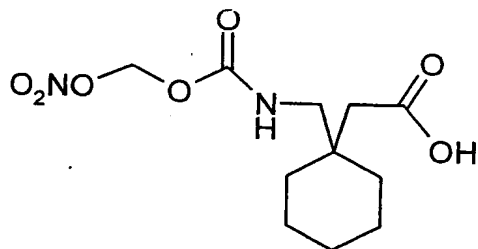
(XVIA)



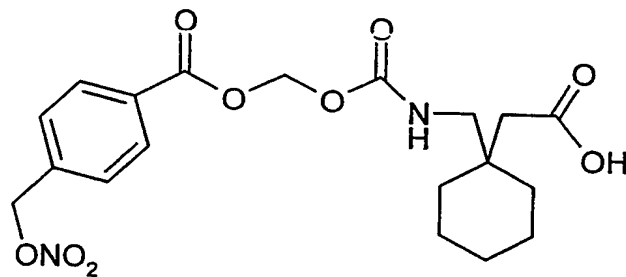
(XVIIA)



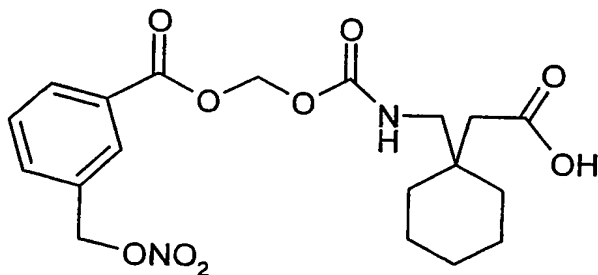
(XVIIIA)



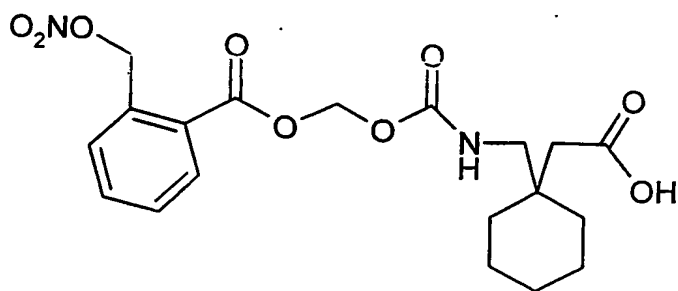
(XIXA)



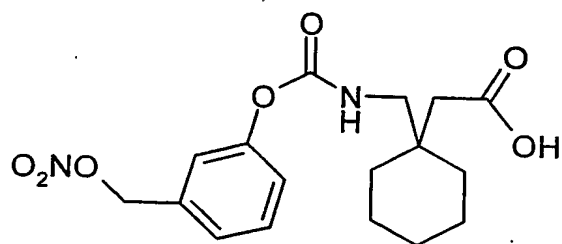
(XXA)



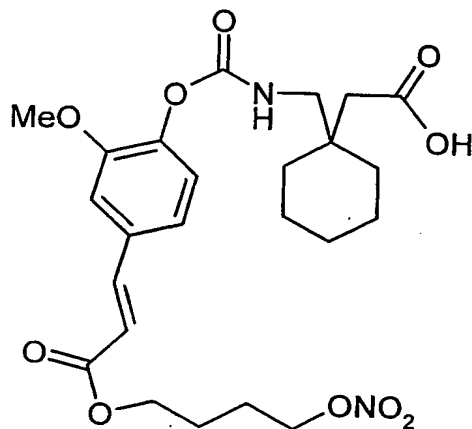
(XXIA)



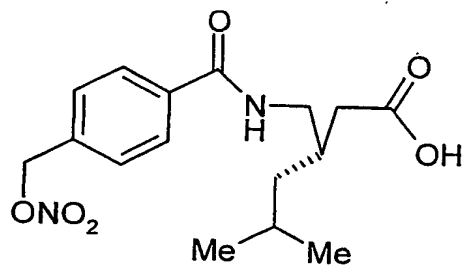
(XXIIA)



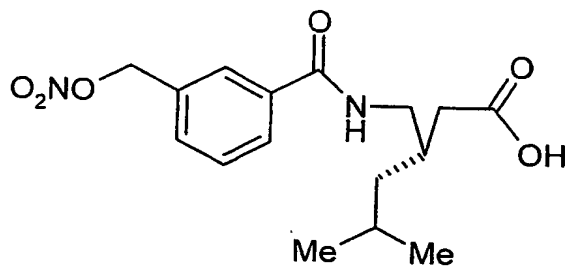
(XXIIIA)



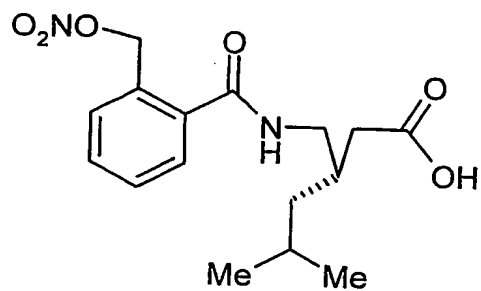
(XXIVA)



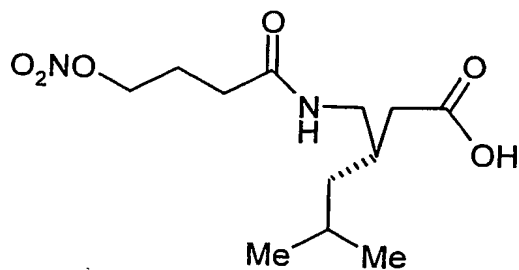
(XXVA)



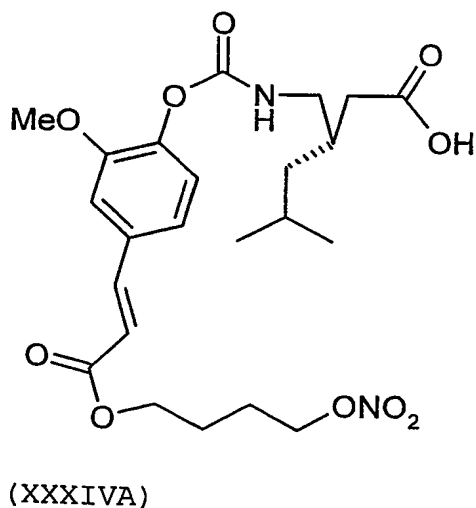
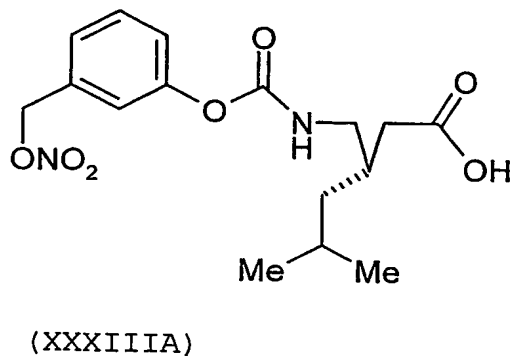
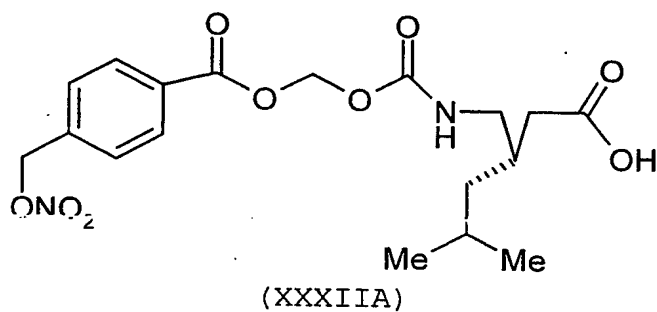
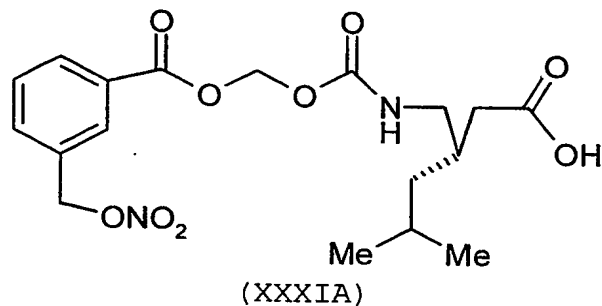
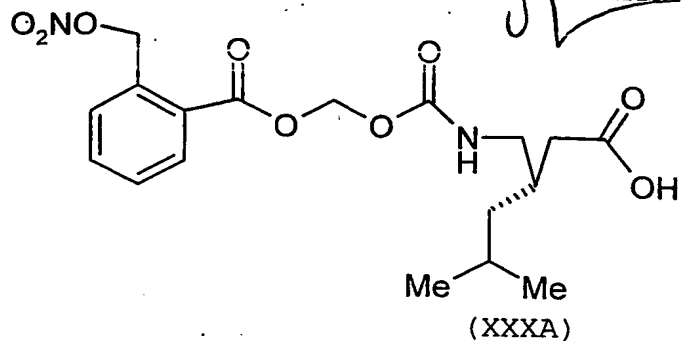
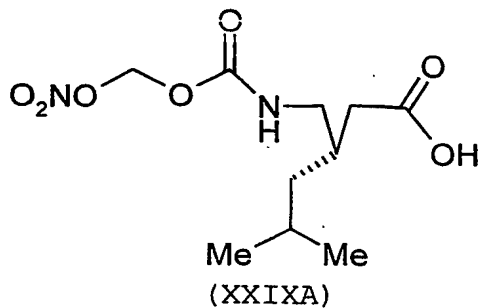
(XXVIA)



(XXVIIA)



(XXVIIIA)



I composti preferiti possono essere utilizzati anche tramite i corrispondenti sali con cationi farmacologicamente ac-

cettabili, ad esempio sali di metalli alcalini.

I composti secondo la presente invenzione, quando contengono nella molecola un atomo di azoto salificabile, ad esempio quando in formula (I) $c_0 = 1$ e $Y = Y_p$, possono essere trasformati nei corrispondenti sali per reazione in solvente organico, come ad esempio acetonitrile, tetraidrofurano, con una quantità equimolecolare del corrispondente acido, organico o inorganico.

Esempi di acidi organici sono: acido ossalico, tartarico, maleico, succinico, citrico.

Esempi di acidi inorganici sono: acido nitrico, cloridrico, solforico, fosforico.

Preferiti sono i sali nitrati.

I composti dell'invenzione hanno dimostrato di possedere un'attività migliorata nel trattamento del dolore cronico, in particolare neuropatico, sia a livello del sistema nervoso centrale che di quello periferico. Inoltre è stato trovato sorprendentemente dalla Richiedente che i composti dell'invenzione hanno una migliorata efficacia non solo nella riduzione del dolore neuropatico, ma mostrano anche inaspettatamente un'azione di rallentamento della progressione della condizione patologica che determina il dolore neuropatico. Ad esempio quando i farmaci della presente invenzione vengono somministrati a pazienti diabetici per la terapia del dolore neuropatico diabetico, è stato trovato che detti composti so-

no in grado non solo di ridurre le neuropatie, ma anche di ridurre le complicanze causate dal diabete, ad esempio a carico dei vasi sanguigni e/o dell'apparato renale.

I composti dell'invenzione sono particolarmente efficaci nel trattamento del dolore neuropatico, ad esempio il dolore neuropatico diabetico e il dolore post-infarto.

I composti dell'invenzione possono anche essere usati in combinazione o in miscela con composti donatori di NO dell'arte nota.

Detti composti contengono ad esempio nella molecola uno più gruppi ONO_2 o ONO .

I composti donatori di NO che possono essere usati in associazione con i composti dell'invenzione devono soddisfare al test in vitro qui di seguito definito.

Il test riguarda la generazione di ossido nitrico da parte dei donatori di NO, fra cui ad esempio la nitroglicerina, niocorandil, nitroprussiato, ecc., quando sono posti in presenza di cellule endoteliali (metodo a), o piastrine (metodo b).

a) Cellule endoteliali

Cellule della vena ombelicale umana, seminate su piastra, con densità di 10^3 cellule/pozzo sono state incubate con concentrazioni scalari di donatore di NO (1-100 $\mu\text{g/ml}$) per 5 minuti. Il medium di incubazione (solvente fisiologico, ad esempio Tyrode) è stato poi analizzato per de-

terminare la capacità di generare NO, mediante:

- 1) la rivelazione di ossido nitrico per chemiluminescenza;
- 2) la determinazione di cGMP (cyclic GMP n° 2715 del Merck citato sopra).

Riguardo all'analisi per chemiluminescenza, una quantità pari a 100 μ l è stata iniettata nella camera di reazione di un analizzatore per chemiluminescenza contenente acido acetico glaciale e ioduro di potassio. I nitriti/nitrati presenti nel medium in queste condizioni vengono convertiti in NO che è poi rivelato a seguito della sua reazione con ozono, con conseguente generazione di luce. Come avviene abitualmente nelle apparecchiature che misurano la chemiluminescenza, la luminescenza prodotta è direttamente proporzionale ai livelli di NO generati e può essere misurata mediante l'idonea unità fotomoltiplicatrice di un analizzatore a chemiluminescenza. Il fotomoltiplicatore converte la luce incidente in voltaggio elettrico, che è poi registrato quantitativamente. Sulla base di una curva di taratura, preparata con concentrazioni scalari di nitrito, è stato possibile determinare quantitativamente la concentrazione di NO generato. Ad esempio, dall'incubazione di 100 μ M di nicorandil, una quantità pari circa a 10 μ M di NO veniva generata.

Per determinare cGMP, un'aliquota del medium di in-

cubazione (pari a 100 μ l) veniva centrifugata a 1000 giri per 20 secondi. Il sovranatante veniva scartato ed il sedimento ripreso con tampone fosfato ghiacciato (pH 7,4). I livelli di cGMP prodotti venivano saggiati, mediante specifici reattivi immuno-enzimatici. Da tali esperimenti risultava che, in queste condizioni sperimentali, l'incubazione con uno dei diversi donatori di NO saggiati provocava un aumento significativo di cGMP rispetto ai valori ottenuti in assenza di un donatore di NO. Ad esempio, a seguito di incubazione con 100 μ M di sodio nitroprussiato, si registrava un incremento di circa 20 volte il valore ottenuto con l'incubazione del solo veicolo senza donatore di NO.

b) Piastrine

Piastrine umane lavate, preparate analogamente a quanto descritto da Radomski et al., (Br. J. Pharmacol. 92, 639-1987), sono state utilizzate. Aliquote di 0,4 ml sono state incubate con concentrazioni scalari di donatore di NO (1-100 μ g/ml) per 5 minuti. Il medium di incubazione (ad es. Tyrode) è stato poi analizzato per determinare la capacità di generare NO, mediante la rivelazione di ossido nitrico per chemiluminescenza e la determinazione di cGMP, con le modalità descritte nel precedente paragrafo, per le analisi effettuate sulle cellule endoteliali. Riguardo alla determinazione per chemiluminescenza, anche

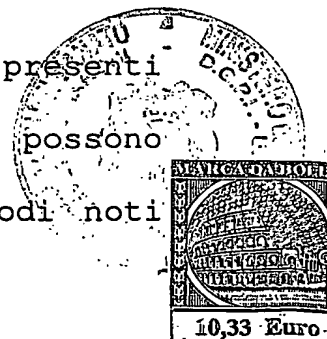
in questo caso, sulla base di una curva di taratura, preparata con concentrazioni scalari di nitrito, è stato possibile determinare quantitativamente la concentrazione di NO generato. Ad esempio, a seguito di incubazione di 100 μ M di nicorandil, una quantità pari a 35 μ M di NO veniva generata.

Per determinare cGMP, anche in queste condizioni sperimentali risultava che l'incubazione con uno dei diversi donatori di NO saggiati provocava un aumento significativo di cGMP rispetto ai valori ottenuti in assenza di un donatore di NO. Ad esempio, a seguito di incubazione con 100 μ M di sodio nitroprussiato, si registrava un incremento di circa 30 volte il valore ottenuto con l'incubazione del solo veicolo senza donatore di NO.

I composti NO donor preferiti sono quelli che nella molecola contengono radicali dei seguenti farmaci: aspirina, acido salicilico, ibuprofene, paracetamolo, naproxene, diclofenac, flurbiprofen. Le sintesi di questi composti preferiti sono descritte nei brevetti WO 95/20641, WO 97/16405, WO 95/09831, WO 01/12584.

I composti dell'invenzione sono ottenibili con i metodi di sintesi qui di seguito descritti.

In generale se nella molecola del farmaco sono presenti più gruppi reattivi come ad esempio COOH e/o HX, essi possono venire protetti prima della reazione secondo i metodi noti



nell'arte, ad esempio come descritto nel volume di Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980. La protezione di questi gruppi non è strettamente necessaria per l'ottenimento dei composti secondo la presente invenzione.

Per preparare i composti secondo la presente invenzione, se $k_0 = 0$, si fa reagire la funzione amminica del farmaco ad attività antidolorifica con un composto reattivo del precursore del pontante C, se $b_0 = 0$, oppure del precursore del pontante B se $b_0 = 1$.

Quando in formula (I) $b_0 = 0$ il farmaco antidolorifico viene generalmente fatto reagire con uno dei seguenti composti:

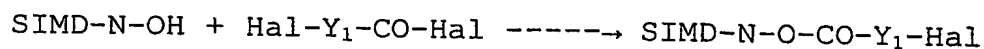
1. Quando $k_0 = 0$ e la funzione di legame con il farmaco antidolorifico è una funzione ammidica, il composto che reagisce con il farmaco viene ottenuto nel modo seguente.

Si parte da acilalogenuri aventi formula $\text{Hal-Y}_1\text{-CO-Hal}$, in cui Y_1 è Y come sopra definito ma senza l'ossigeno di legame con NO_2 , e $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.

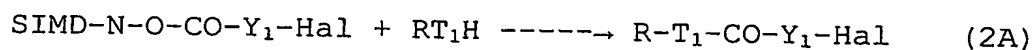
Questi composti, se non commercialmente disponibili, si possono preparare secondo i metodi noti nell'arte, ad esempio dai corrispondenti acidi mediante tionil o ossalil cloruro, alogenuri di P^{III} o P^{V} , in solventi inerti nelle condizioni di reazione, come ad esempio toluene,

cloroformio, DMF, ecc.

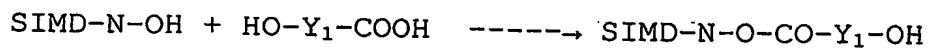
L'acil alogenuro avente la formula sopra indicata viene fatto reagire con un agente condensante del gruppo carbossilico, come ad esempio N-idrossisuccinimide (SIMD-N-OH), ottenendo N-idrossisuccinimide estere, con metodi noti nell'arte, ad esempio in solventi alogenati in presenza di una base a temperatura ambiente, secondo il seguente schema:



- 1a. Il composto N-idrossisuccinimide estere viene fatto reagire con la funzione amminica del farmaco antidolorifico, a temperatura ambiente in solventi alcolici e/o clorurati, in presenza di una base, organica o inorganica secondo il seguente schema:

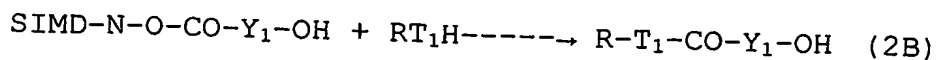


- 1-1. In alternativa all'uso degli acilalogenuri sopra indicati si possono utilizzare idrossiacidi di formula $\text{HO-Y}_1\text{-COOH}$, in cui Y_1 è come sopra definito, che vengono fatti reagire con N-idrossisuccinimide in presenza di un agente che attiva il gruppo carbossilico, come ad esempio DCC, in solventi alogenati a temperatura ambiente secondo il seguente schema:



- 1-1a. Il composto ottenuto in 1-1. viene fatto reagire con la funzione amminica del farmaco antidolorifico nelle con-

dizioni descritte in la., secondo il seguente schema:

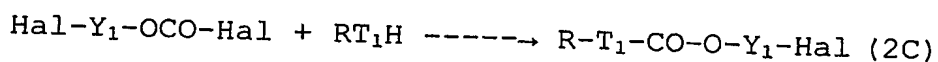


- 1b. Quando nella formula (1), $k_0 = 1$ con $K = (\text{CO})$, la funzione di legame con il farmaco antidolorifico è una funzione carbammica. Si fa reagire il farmaco $\text{R-T}_1\text{H}$ con un alogenoformiato di formula $\text{Hal-Y}_1\text{-OCO-Hal}$, dove Y_1 e Hal sono come sopra definiti.

Generalmente l'alogenoformiato che si utilizza è disponibile commercialmente, oppure è ottenibile dai corrispondenti alcoli per reazione con trifosgene in presenza di una base organica secondo metodi ben noti nell'arte.

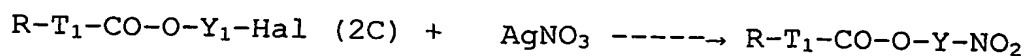
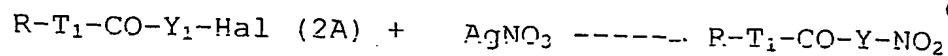
La reazione dell'alogenoformiato con il farmaco avviene in miscela di solventi, ad esempio acqua e diossano, oppure cloruro di metilene e DMF, in presenza di una base a temperatura ambiente.

Lo schema di reazione è il seguente:



- 1c. Ottenimento di nitrossi derivati da ammidi e carbammati ottenuti con i metodi sopra indicati ($b_0 = 0$).

Quando i composti ottenuti nelle reazioni sopra descritte hanno formula $\text{R-T}_1\text{CO-Y}_1\text{-Hal}$ (2A) o $\text{R-T}_1\text{-CO-O-Y}_1\text{-Hal}$ (2C) i nitroossi derivati corrispondenti sono ottenuti facendo reagire (2A) o (2C) con AgNO_3 in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano, a temperature comprese tra 20°C e 100°C , secondo lo schema:



Quando i composti ottenuti nelle reazioni sopra descritte hanno formula $R-T_1CO-Y_1-OH$ (2B) il gruppo idrossile viene sottoposto ad alogenazione, ad esempio con PBr_3 , PCl_5 , $SOCl_2$, $PPh_3 + I_2$ a temperatura ambiente, poi fatto reagire con $AgNO_3$ in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano nelle condizioni sopra indicate. Si ottengono i nitroossi derivati aventi formula $R-T_1-CO-Y-NO_2$.

- 1d. Nel caso in cui in formula (I) $b_0 = 0$, $k_0 = 1$ e, ad esempio, $K = (1C)$ si opera nel modo seguente.

Si fa reagire la funzione amminica del farmaco con clorometilcloroformiato $ClC(O)OCH_2Cl$ commercialmente disponibile. Il composto ottenuto, avente formula

$A-(CO)-OCH_2Cl$ viene fatto reagire con $HO-Y_1-COOH$ in ambiente basico come indicato in 1a. per ottenere un composto di formula $A-K-(CO)-Y_1-OH$, che viene poi fatto reagire come sopra indicato in 1c. per ottenere il corrispondente nitroossiderivato.

2. Quando nella formula (I) $b_0 = c_0 = 1$ la sintesi per ottenere i corrispondenti nitroossiderivati comprende tre passaggi. Nel primo passaggio si ottengono ammidici (in formula (I) $k_0 = 0$) aventi gruppi sostituenti contenenti gruppi $-Hal$ (alogeno = Cl, Br, I) oppure carbammati (in

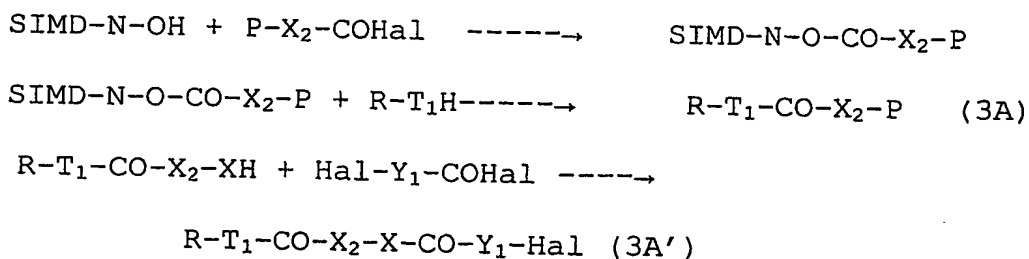


formula (I) $k_0 = 1$) aventi gruppi sostituenti contenenti gruppi -Hal come sotto specificato.

2a. Per ottenere ammidi alogeno-sostituite si fa reagire la funzione amminica del farmaco con un composto N-idrossisuccinimide estere ottenuto per sintesi da un acil alogenuro di formula $P-X_2-COHal$, essendo:

- X_2 e Hal sono come sopra definiti;
- $P = HX$ in cui X è come sopra definito, oppure un gruppo carbossilico protetto, ad esempio tramite il corrispondente tert-butyl estere;

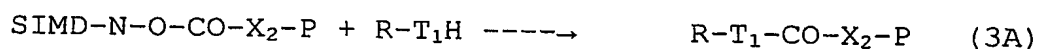
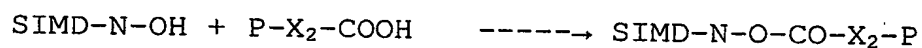
con N-idrossisuccinimide (SIMD-N-OH), secondo i metodi noti nell'arte, ad esempio in solventi alogenati in presenza di una base a temperatura ambiente, a dare il composto di formula $R-T_1-CO-X_2-P$ in cui, quando $P = HX$, viene fatto reagire con un composto di formula $Hal-Y_1-COHal$ dove Hal e Y_1 sono come sopra definiti. Lo schema delle reazioni è riportato qui sotto.



Quando nella formula (3A) $P =$ gruppo estere come sopra definito, si ripristina la funzione carbossilica con metodi noti nell'arte, ad esempio per reazione con HCl anidro in acetato di etile o diossano se l'estere di

partenza é il tert-butil estere. L'acido ottenuto viene fatto reagire con un alogenoalcol, di formula Hal-Y₁-OH. Gli alogenoalcol sono composti disponibili commercialmente.

- 2a.1 In alternativa, si fa reagire il farmaco R-T₁H con un N-idrossisuccinimide estere ottenuto da un acido di formula P-X₂-COOH, dove P e X₂ sono come sopra definiti per reazione con N-idrossisuccinimide (SIMD-N-OH), in presenza di dicicloesilcarbodiimide o di altro agente condensante, secondo i metodi noti nell'arte, ad esempio a temperatura ambiente in solventi alogenati, a dare il composto R-T₁-CO-X₂-P (3A), in base al seguente schema:



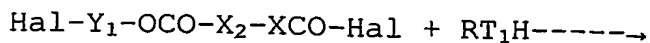
Il composto di formula (3A) viene poi fatto reagire come indicato in 2a. ottenendo (3A').

- 2b. Ottenimento di carbammati alogeno sostituiti.

Si prepara un alogenoformiato avente formula Hal-Y₁-O-CO-X₂-XCO-Hal ottenuto dal corrispondente composto Hal-Y₁-OCO-X₂-XH (4A) per reazione con trifosgene in presenza di una base organica secondo lo schema riportato in 1b. Il composto (4A) viene ottenuto facendo reagire un alcol di formula Hal-Y₁-OH con HX-X₂-COOH.

L'alogenoformiato ottenuto viene fatto reagire con la funzione amminica del farmaco secondo metodi noti

nell'arte, ad esempio in DMF e/o cloruro di metilene in presenza di una base a temperatura ambiente, ad esempio secondo lo schema seguente:



- 2c. Ottenimento di nitrossi derivati da ammidi e carbammati ottenuti in 2a. o in 2b. I composti (3A') o (3B) reagiscono in un solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano, tramite l'alogeno terminale con AgNO_3 a dare i corrispondenti nitrossiderivati.

La Richiedente ha sorprendentemente ed inaspettatamente trovato che i composti della presente invenzione rispetto ai precursori hanno maggior rapidità d'azione sul dolore cronico.

Quando i composti della presente invenzione hanno uno o più centri chirali, essi possono essere utilizzati in forma racemica, come miscele di diastereoisomeri o di enantiomeri, come singoli enantiomeri o singoli diastereoisomeri.

Se il composto presenta asimmetria geometrica si possono utilizzare i composti nella forma cis o trans.

I composti oggetto della presente invenzione sono formulati nelle corrispondenti composizioni farmaceutiche per uso parenterale, orale e locale secondo le tecniche ben note nel ramo, unitamente agli usuali eccipienti; si veda ad esempio il volume "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a Ed."

La quantità su base molare del principio attivo in queste

formulazioni é uguale o inferiore alla massima posologia indicata per i farmaci precursori. Si possono usare anche dosi superiori data la loro ottima tollerabilità.

Le dosi giornaliere somministrabili sono quelle dei farmaci precursori, o eventualmente inferiori. Le dosi giornaliere si possono trovare nelle pubblicazioni del ramo, come ad esempio nel "Physician's Desk Reference".

I seguenti esempi illustrano l'invenzione e non ne limitano lo scopo.

ESEMPI

ESEMPIO 1

Sintesi dell'acido 1-[4-(nitroossimetil)benzoilammino metil]cicloesanacetico (formula XVA)

A) Sintesi di N-Idrossisuccinimidil 4-(clorometil)benzoato

Ad una soluzione di N-idrossisuccinimmide (1,375 g, 11,94 mmoli) in cloruro di metilene (30 ml) si aggiunge trietilammina (1,66 ml, 11,94 mmoli). Alla soluzione raffreddata in bagno di acqua e ghiaccio si aggiunge lentamente una soluzione di 4-(clorometil)benzoil cloruro (2,26 g, 11,94 mmoli) in cloruro di metilene (20 ml). Terminata l'aggiunta, la miscela viene lasciata a temperatura ambiente per una notte. La miscela viene quindi essiccata sotto vuoto ottenendo 4,84 g di solido bianco (miscela del prodotto atteso e di cloruro di trietilammonio con resa quantitativa) utilizzato per la successiva reazione senza ulteriore purificazione.



B) Sintesi di Acido 1-[4-(clorometil)benzoilamminometil]cicloesananacetico

Ad una sospensione di acido 1-(amminometil)cicloesananacetico (Gabapentin) (2,25 g, 13,13 mmoli) in etanolo assoluto (100 ml) si aggiunge trietilammina (3,66 ml, 26,27 mmoli) ottenendo una soluzione limpida. Alla soluzione così ottenuta e raffreddata in bagno di acqua e ghiaccio, si aggiunge con lento gocciolamento una soluzione della miscela equimolare di cloruro di trietilammonio e N-idrossisuccinimidil 4-(clorometil) benzoato (4,84 g, 11,94 mmoli) in cloruro di metilene (100 ml) ottenuta in A). Dopo circa quattro ore di agitazione a temperatura ambiente, alla miscela viene aggiunto acetato di etile (100 ml) e la soluzione viene estratta con una soluzione acquosa di acido cloridrico 4%. La fase organica viene quindi essiccata sotto vuoto ottenendo 3,85 g di prodotto atteso come un solido bianco.

C) Sintesi di Acido 1-[4-(nitroossimetil)benzoilammino metil]cicloesananacetico

Ad una sospensione di acido 1-[4-(clorometil)benzoil amminometil]cicloesananacetico (4,01 g, 12,39 mmoli) in acetonitrile (250 ml) si aggiunge nitrato d'argento (2,11 g, 12,39 mmoli). La miscela viene tenuta in agitazione a 60°C sotto azoto al riparo dalla luce, aggiungendo argento nitrato in cinque aliquote nell'arco di circa 20 ore. La miscela viene riscaldata per un totale di 24 ore, per un totale di 5 equivalenti oltre

(HF 2745/061)

quelli inizialmente aggiunti. Si allontana per filtrazione il sale formatosi, si aggiungono alla miscela acetato di etile (200 ml) ed una soluzione di acido cloridrico al 2%. Si filtrano i sali insolubili formati e la fase organica viene essiccata sotto vuoto. Il grezzo così ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/acetato di etile 6/4 (v/v). Il prodotto ottenuto è stato cristallizzato da acetato di etile/n-esano ottenendo 2,45 g di solido cristallino bianco avente p.f. = 127 - 128°C.

^1H - NMR (CDCl_3) ppm: 7,86 (2H, d); 7,50 (2H, d); 7,06 (1H, t); 5,49 (2H, s); 3,54 (2H, d); 2,43 (2H, s); 1,53 (10H, m).

ESEMPIO 2

Sintesi dell'acido 1-(nitroossimetossicarbonilammino metil)cicloesanacetico (formula (XIXA))

A) Sintesi di Acido 1-(clorometossicarbonilamminometil)cicloesanacetico

Ad una soluzione di acido 1-(amminometil)cicloesanacetico (Gabapentin) (2,00 g, 11,68 mmoli) in una miscela di acqua (30 ml) e diossano (20 ml) viene aggiunta diisopropiletilammina (4,06 ml, 23,36 mmoli). Alla soluzione così ottenuta e raffreddata in bagno di acqua e ghiaccio viene aggiunto per lento gocciolamento clorometilcloroformiato (1,25 ml, 14,02 mmoli) sciolto in diossano (20 ml). Al termine dell'aggiunta la miscela viene lasciata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela viene quindi versata in una soluzione di acido cloridrico

(HF 2745/061)

co 4% per abbassare il pH finale a circa 2. Viene aggiunto acetato di etile; la fase organica viene essiccata sotto vuoto ottenendo 2,87 g di un olio giallo chiaro utilizzato senza ulteriore purificazione nella successiva reazione.

B) Sintesi di Acido 1-(nitroossimetossicarbonilamminometil)cicloesanacetico

Ad una soluzione di acido 1-(clorometossicarbonil amminometil)cicloesanacetico (2,87 g, 10,92 mmoli) in acetonitrile (25 ml) viene aggiunto argento nitrato (3,71 g, 21,84 mmoli). La miscela viene messa sotto agitazione sotto azoto al riparo dalla luce a 40°C per 3 ore. Si allontana per filtrazione il sale formatosi, si aggiungono alla miscela acetato di etile (30 ml) ed una soluzione di acido cloridrico 2%. Si filtrano i sali insolubili formati e la fase organica viene essiccata sotto vuoto. Il prodotto oleoso ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/acetato di etile 6/4 (v/v). Si ottengono 2,69 g di olio incolore.

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 6,03 (2H, s); 5,51 (1H, t); 3,30 (2H, d); 2,36 (2H, s); 1,47 (10H, m).

ESEMPIO 3

Sintesi dell'acido 1-[3-(nitroossimetil)fenossicarbonilamminometil]cicloesanacetico (formula XXIIIA)

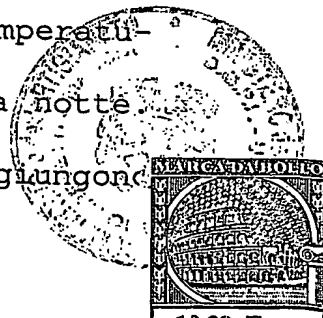
A) Sintesi di acido 1-[3-(bromometil)fenossicarbonilamminometil]cicloesanacetico

Ad una sospensione di 3-bromometilfenolo (0,50 g, 2,67

mmoli) in cloruro di metilene (8 ml) si aggiunge a freddo bis(triclorometil)carbonato (trifosgene) (0,368 g, 1,24 mmoli) sciolto in cloruro di metile (2 ml) e diisopropiletilammina (0,466 ml, 2,67 mmoli). La soluzione così ottenuta è stata posta in agitazione a temperatura ambiente per una notte e quindi a riflusso per circa due ore. Questa soluzione raffreddata è stata quindi gocciolata a freddo in una sospensione di acido 1-(amminometil)cicloesanacetico (gabapentina) (0,911 g, 5,35 mmoli) e diisopropiletilammina (0,932 ml, 5,35 mmoli) in dimetilformammide anidra (4 ml). Dopo circa tre ore di agitazione alla miscela viene aggiunto acetato di etile e viene lavata con una soluzione acquosa di acido cloridrico al 4%. La fase organica viene essiccata sotto vuoto e il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/acetato di etile 1/1 (v/v). Si ottiene il prodotto nella forma di un olio (0,100 g) che viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

B) Sintesi di acido 1-[3-(nitroossimetil)fenossicarbonil amminometil]cicloesanacetico

Ad una sospensione di acido 1-[3(bromometil)fenossi carbonilamminometil]cicloesanacetico (0,100 g, 0,26 mmoli) in acetonitrile (2 ml) si aggiunge nitrato d'argento (0,100 g, 0,59 mmoli). La miscela viene posta in agitazione a temperatura ambiente sotto azoto al riparo dalla luce, per una notte. Si allontana per filtrazione il sale formatosi, si aggiungono



alla miscela acetato di etile (5 ml) ed una soluzione di acido cloridrico al 2%. Si filtrano i sali insolubili formatisi e la fase organica viene essiccata sotto vuoto. Il grezzo così ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con cloruro di metilene/metanolo 97/3 (v/v). Si ottengono 0,080 g di prodotto nella forma di un olio.

^1H - NMR (CDCl_3) ppm: 7,38 (1H, t); 7,22 (3H, m); 5,68 (1H, t); 5,43 (2H, s); 3,34 (2H, d); 2,41 (2H, s); 1,49 (10H, m).

ESEMPIO F1

Valutazione dell'attività antidolorifica dei composti dell'invenzione mediante Writhing test (Vinegar et al. 1979).

Nove gruppi di topi Swiss maschi (20-25 g, Charles River), composti da 10 animali ciascuno, ricevevano mediante somministrazione orale, effettuata tramite un sondaggio gastrico (gavage), Gabapentina in quantità da 1 a 10 mg/kg o il composto di formula (XVA) (esempio 1), qui chiamato NO-Gabapentina in quantità da 1 a 10 mg/kg, sciolti in soluzione salina. Il gruppo di controllo riceveva un uguale volume di soluzione salina. Un'ora dopo la somministrazione delle soluzioni dei composti, ai topi veniva somministrata mediante iniezione intraperitoneale una soluzione di acido acetico glaciale (0,5 ml, 0,6 %). Nei 15 minuti successivi alla somministrazione di acido acetico, per ogni animale, veniva contato il numero di contrazioni addominali. L'analisi veniva eseguita in cieco.

I risultati riportati in tabella 1 sono espressi come numero di contrazioni totali nel periodo di osservazione (15 minuti). I risultati dimostrano che la NO- Gabapentina è più attiva del farmaco precursore nell'inibire il numero di contrazioni addominali.

ESEMPIO F2

Valutazione dell'attività antidolorifica dei composti dell'invenzione mediante "paw-licking" (leccatura della zampa) test

Tre gruppi di topi Swiss maschi (20-25 g, Charles River), composti da 10 animali ciascuno, ricevevano mediante somministrazione orale, effettuata come nell'esempio F1, Gabapentina alla dose di 3 mg/kg (17,5 µm/Kg) o il composto di formula (XVA) (esempio 1), chiamato NO-Gabapentina, alla dose di 3 mg/kg (8,5 µm/Kg), sciolti in soluzione salina. Il gruppo di controllo riceveva un uguale volume di soluzione salina. Un'ora dopo la somministrazione delle soluzioni dei composti, ai topi veniva somministrata mediante iniezione formalina (10 µl) nella zampa.

L'iniezione di formalina provoca una reazione bifasica. Nella prima fase (Fase I, 0-15 minuti) si verifica un'infiammazione acuta; nella seconda (Fase II, 15-30 minuti) si verifica un rilascio di mediatori chimici, in modo simile a quello che accade nel dolore neuropatico.

Nei 30 minuti successivi la somministrazione di formalina, per ogni animale, veniva misurato il tempo totale in secondi

durante i quali l'animale si leccava la zampa. L'analisi veniva eseguita "in cieco".

I risultati riportati in Tabella 2 sono espressi come tempo totale in secondi in cui si è osservato il "paw-licking" negli animali durante la prima e seconda fase come sopra definite.

I risultati dimostrano che la NO-gabapentina è più attiva del farmaco di partenza nell'inibire il "paw-licking" nella prima fase, anche se utilizzata a una dose molare corrispondente al 50% di quella della gabapentina. Per questo motivo nella seconda fase NO-gabapentina è risultata meno efficace.

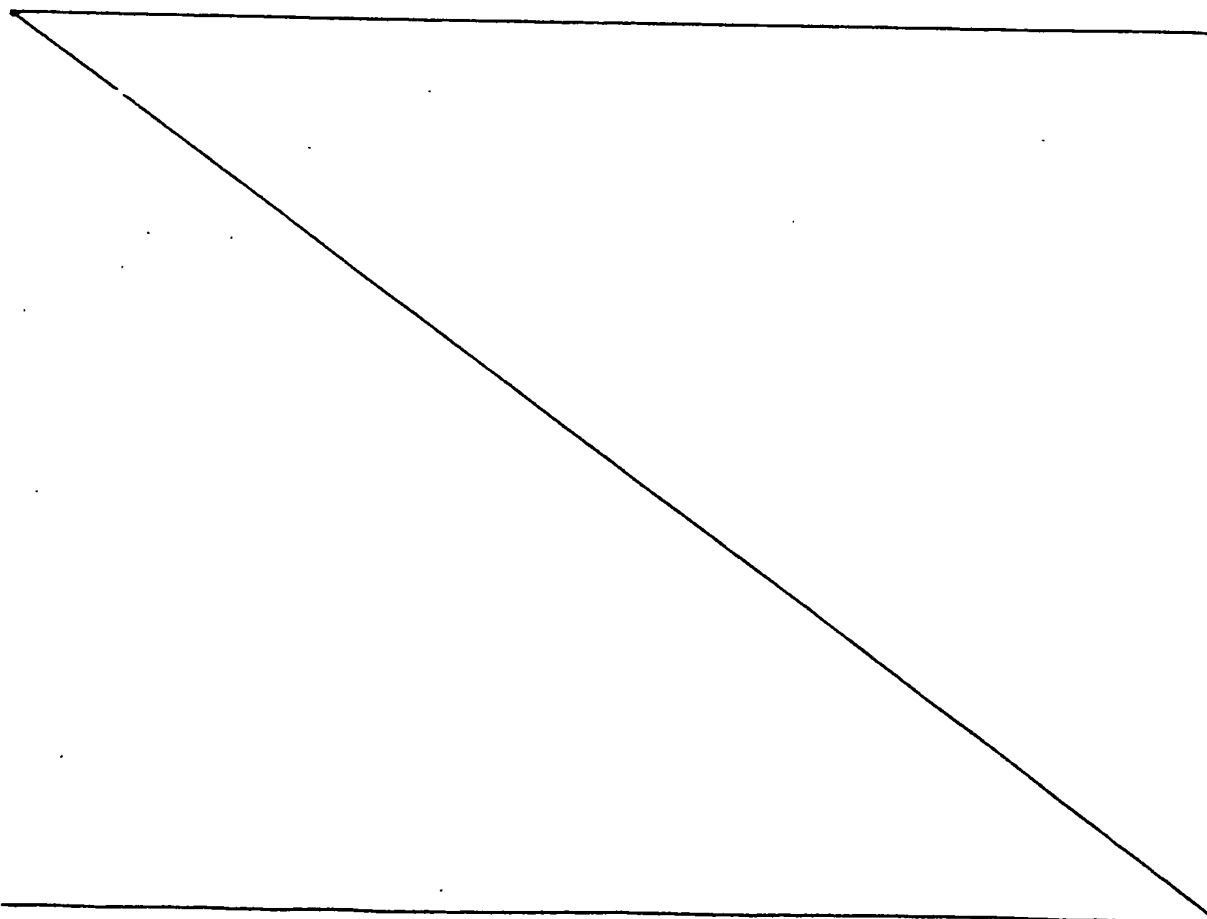


TABELLA 1

Valutazione dell'attività antidolorifica di Gabapentina e del derivato NO- Gabapentina nell'esperimento F1 (writhing test)		
Trattamento	Dose (mg/kg)	Numero di contrazioni
Controlli	-	39
Gabapentina	1	32
NO- Gabapentina	1	24
Gabapentina	3	22
NO- Gabapentina	3	15
Gabapentina	10	27
NO- Gabapentina	10	15

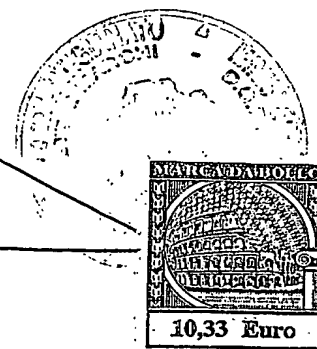
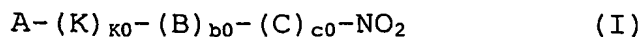


TABELLA 2

Valutazione dell'attività antidolorifica di gabapentina e del derivato NO-gabapentina nell'esperimento F2 (ratti iniettati in una zampa con formalina)			
Trattamento	Dose ($\mu\text{m}/\text{Kg}$)	"paw licking" (sec)	
		Fase I	Fase II
Controlli	-	125	185
Gabapentina	17,5	85	30
NO-Gabapentina	8,5	50	60

RIVENDICAZIONI

1. Composti nitroossiderivati o loro sali aventi la seguente formula generale (I):



in cui:

c_0 è un intero ed è 0 oppure 1, preferibilmente 1;

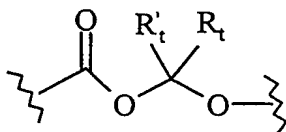
b_0 è un intero ed è 0 oppure 1, con la condizione che c_0 e b_0 non possono essere contemporaneamente uguali a zero;

k_0 è un intero ed è 0 oppure 1;

$A = R-T_1-$, in cui R è il radicale di un farmaco antidolorifico per il dolore cronico, in particolare per il dolore neuropatico;

$T_1 = NR_{1c}$, R_{1c} è H oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio;

K è (CO) (oxo) oppure il radicale bivalente (1C) avente la seguente formula:



(1-C)

in cui il carbonile è legato a T_1 ; R_t e R'_t , uguali o diversi, sono H, C_1-C_{10} alchile, fenile, benzile, $-COOR_y$, in cui $R_y = H, C_1-C_{10}$ alchile, fenile, benzile;

$B = -T_B-X_2-T_{Br}-$ in cui

$T_B = (CO)$ oppure X , in cui $X = O, S, NR_{1c}$, in cui R_{1c} è

come sopra definito:

quando $b_0 = 1$:

- $T_B = (CO)$ e $k_0 = 0$;
 - $T_B = X$ come sopra definito, $K_0 = 1$ essendo $K = (CO)$;
- $T_{BI} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$; in cui X è come sopra definito; tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$;

quando $c_0 = 0$ $T_{BI} = -O-$;

X_2 radicale bivalente, è tale che nel corrispondente precursore di B $-T_B-X_2-T_{BI}-$ in cui le valenze libere di T_B e di T_{BI} sono saturate ciascuna con OZ , con Z oppure con $-N(Z^I)(Z^{II})$, essendo:

$Z = H, C_1-C_{10}$, preferibilmente C_1-C_5 alchile lineare o ramificato quando possibile,

Z^I, Z^{II} uguali o diversi hanno i valori di Z come sopra definito,

in base ai valori di T_B e/o T_{BI} , tenendo presente che nel precursore di B la funzione chimica comprendente T_B è carbossilica od estere, e la funzione chimica comprendente T_{BI} è scelta tra carbossilica, estere, ammidi, $-SH, -OH$, ammina;

il composto precursore di B come sopra definito è scelto preferibilmente nelle seguenti classi di composti:

amminoacidi, scelti tra i seguenti: L-carnosina, anserina, selenocisteina, selenometionina, peni-

07
 cilamina, N-acetilpenicilamina, cisteina, N-acetilcistena, glutatione o suoi esteri, preferibilmente estere etilico o isopropilico;

- idrossiacidi, scelti tra i seguenti: acido gallico, acido ferulico, acido gentisico, acido citrico, acido caffeico, diidrocaffeico, acido p-cumarico, acido vanillico;
- polialcooli aromatici ed eterociclici, scelti tra i seguenti: acido nordiidroguaiaretico, quercetina, catechina, kaempferolo, sulfuretina, acido ascorbico, acido isoascorbico, idrochinone, gossypol, acido reductico, metossiidrochinone, idrossiidrochinone, propil gallato, saccarosio, 3,5-di-tertbutil-4-idrossibenziltio glicollato, alcool p-cumarico, 4-idrossi-feniletalalcol, alcool coniferilico, allopurinolo;
- composti contenenti almeno una funzione acida libera, scelti tra i seguenti: acido 3,3'-tiodipropionico, acido fumarico, acido diidrossimaleico, acido edetico;

C = radicale bivalente avente formula: $-T_c-Y-$

in cui:

$T_c = (CO)$ quando $tx = 0$, $T_c = X$ quando $txx = 0$, essendo X come sopra definito;

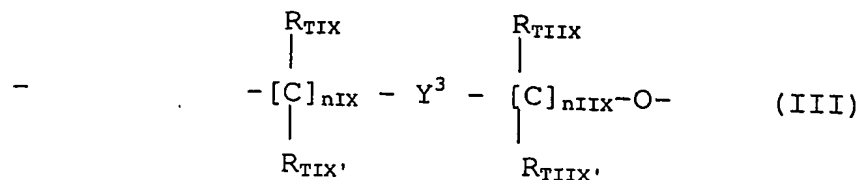
quando $b0 = 0$ e $k0 = 1$:



- $T_c = (CO)$ quando $K = (1C)$;
- $T_c = X$ come sopra definito quando $K = (CO)$;

Y ha uno dei seguenti significati:

Y_p :



in cui:

nIX é un intero da 0 a 5, preferibilmente 1;

$nIIX$ é un intero da 1 a 5, preferibilmente 1;

R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$, uguali o diversi tra loro, sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$ sono H;

Y^3 é un anello eterociclico saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi, contenente da uno a tre eteroatomi, preferibilmente da uno a due, detti eteroatomi essendo uguali o diversi e scelti tra azoto, ossigeno, zolfo;

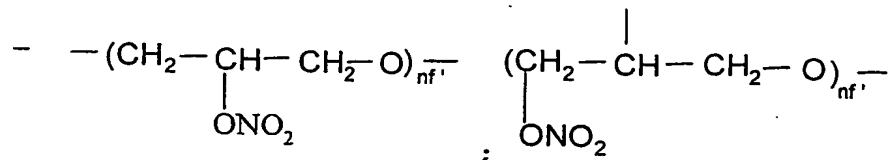
oppure Y può essere:

Y_0 , scelto tra i seguenti:

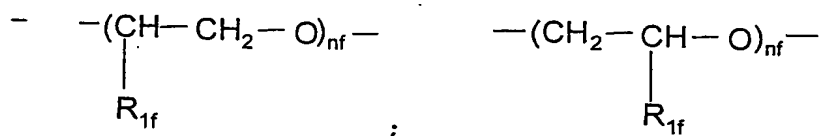
un gruppo alchilenossi $R'O$ in cui R' é C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenico uno o più atomi di carbonio

possono essere sostituiti da etercatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R', essendo R' come sopra definito;

oppure Y è scelto tra uno dei seguenti gruppi:



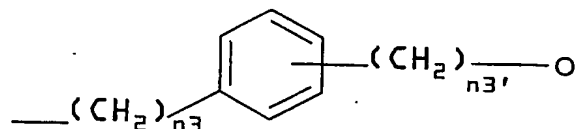
in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;



in cui $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ e nf è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 2 a 4;

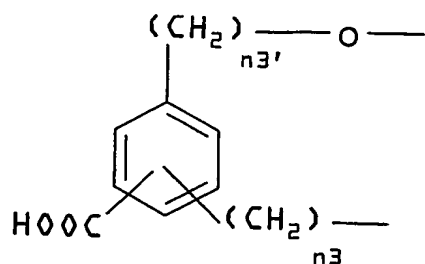
Y_{AR} , scelto tra:

$\text{Y}_{\text{AR}1}$:



(V)

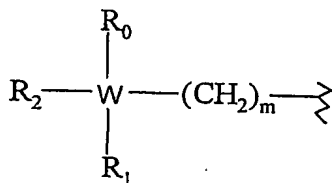
in cui $\text{n}3$ è un intero da 0 a 5 ed $\text{n}3'$ è un intero da 1 a 3; oppure

Y_{AR2}:

(VI)

in cui n_3 ed $n_{3'}$ hanno il significato sopra indicato.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui quando $k_0 = 1$ $K = \text{CO}$.
3. Composti secondo le rivendicazioni 1-2, in cui R è il radicale di un farmaco antidolorifico di formula II:



(II)

in cui:

W è un atomo di carbonio oppure un atomo di azoto;

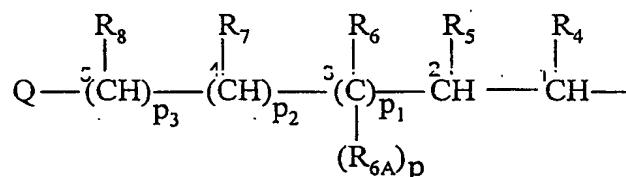
m è un intero da 0 a 2;

$R_0 = \text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---COOR}_y$, in cui R_y è come sopra definito; n è un intero da 0 a 2;

$R_1 = \text{H}$; quando $W = \text{N}$, R_1 è il doppietto elettronico sull'atomo di azoto (valenza libera);

R_2 è scelto tra i seguenti gruppi:

- fenile, opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o con un gruppo scelto tra i seguenti: $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, nitro;
- benzile mono- o diidrossi-sostituito, preferibilmente 3,4-diidrossibenzile;
- gruppo ammidino: $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{NH})-$;
- il radicale di formula (IIA), in cui opzionalmente una insaturazione di tipo etilenico può essere presente tra gli atomi di carbonio in posizione 1 e 2, oppure 3 e 4, oppure 4 e 5:



(IIA)

in cui:

p , p_1 , p_2 sono interi, uguali o diversi tra loro e sono 0 oppure 1;

p_3 è un intero da 0 a 10;

R_4 è idrogeno, alchile lineare o ramificato C_1-C_6 , valenza libera;

R_5 può avere i seguenti significati:

- alchile lineare o ramificato C_1-C_6 ,
- cicloalchile C_3-C_6 ,



- valenza libera,
- OR_A , in cui R_A ha i seguenti significati:
 - alchile lineare o ramificato C_1-C_6 opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, preferibilmente F,
 - fenile, opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno oppure con uno dei seguenti gruppi: $-OCH_3$, $-CF_3$, nitro;

R_6 , R_{6A} , R_7 , R_8 , uguali o diversi, sono H, metile; oppure valenza libera;

con la condizione che nel radicale di formula (IIA), se è presente una insaturazione di tipo etilenico, tra C_1 e C_2 , R_4 e R_5 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_1 e C_2 ; se l'insaturazione è tra C_3 e C_4 , R_6 e R_7 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_3 e C_4 ; se l'insaturazione è tra C_4 e C_5 , R_7 e R_8 sono valenze libere tali da formare il doppio legame tra C_4 e C_5 ;

Q è uguale a H, OH, OR_B in cui R_B è benzile, un alchile lineare o ramificato C_1-C_6 , opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, preferibilmente F, fenile opzionalmente sostituito con un atomo di alogeno o con uno dei seguenti gruppi: $-OCH_3$, $-CF_3$, nitro;

oppure Q può assumere uno dei seguenti significati:

- cicloalchile C_3-C_6 ;
- alchile lineare o ramificato C_1-C_6 ;
- guanidino ($H_2NC(=NH)NH-$);
- tioguanidino ($H_2NC(=S)NH-$);

in formula (II) R_2 con R_1 e con $W = C$ presi assieme formano un anello saturo o insaturo, preferibilmente saturo, C_4-C_{10} , preferibilmente C_6 .

4. Composti secondo la rivendicazione 3, in cui:

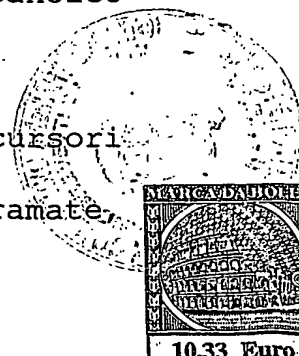
- quando in formula (II) $W = C$, $m = 1$ e $R_0 = -(CH_2)_n-COOR_y$ in cui $n = 1$ e $R_y = H$; R_2 e R_1 con W come sopra definito assieme formano l'anello cicloesamico, nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come gabapentina;
- quando in formula (II) $W = C$, $m = 0$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, $Q = H$; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come norvalina;
- quando in formula (II) $W = C$, $m = 0$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il

- radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, Q è il gruppo guanidino; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come arginina;
- quando in formula (II) $W = C$, $m = 0$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, Q è il gruppo tioguanidino; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come tiocitrullina;
 - quando in formula (II) $W = C$, $m = 1$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 1$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = H$, $R_5 = Q = CH_3$; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come pregabalina;
 - quando in formula (II) $W = C$ ed ha configurazione (S), $m = 1$ e R_0 è come definito per gabapentina con $n = 1$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = H$, $R_5 = Q = CH_3$; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NR_{1c}$ con $R_{1c} = H$; la

valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come (S)3-isobutilGABA;

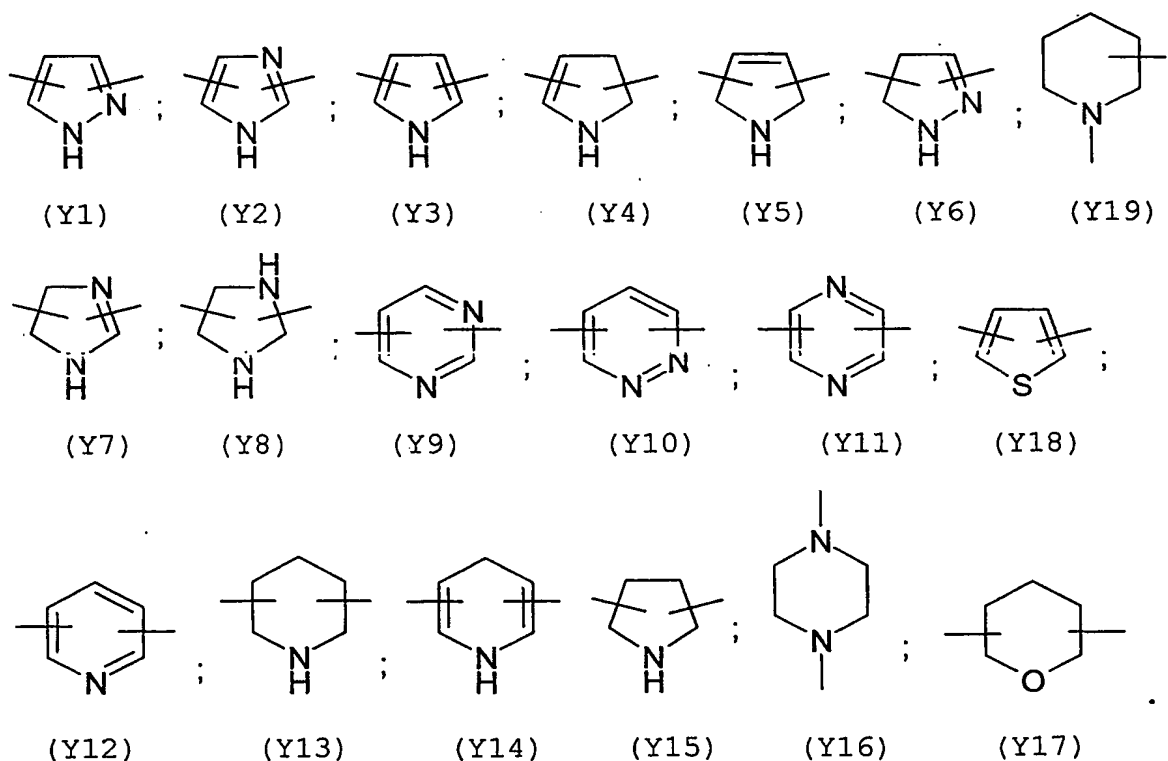
- quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; $R_0 = R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_{6A} = H$, Q è il gruppo guanidino; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H, il farmaco precursore di R è noto come agmatina;
- quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; R_0 è come definito per gabapentina con $n = 2$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale di formula (IIA) in cui $p = p_1 = p_2 = p_3 = 0$, R_4 e R_5 sono valenze libere e tra C_1 e C_2 vi è una insaturazione etilenica, $Q = H$, nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H; il farmaco precursore di R è noto come vigabatrina;
- quando in formula (II) $W = C$; $m = 0$; R_0 è come definito per gabapentina con $n = 0$; $R_1 = H$; R_2 è il radicale 3,4-diidrossibenzile; nel radicale A di formula (I) $T_1 = NH$ e la valenza libera di A è saturata con H; il farmaco precursore di R è noto come acido 2-amino-3-(3,4-diidrossifenil propanoico (dopa)).

5. Composti secondo le rivendicazioni 1-2, in cui precursori di $A = R-T_1$ in formula (I) sono lamotrigine, topiramate,



zonisamide, carbamazepine, felbamate, amineptine, amoxapine, demexiptiline, desipramine, nortriptyline, tianeptine.

6. Composti secondo le rivendicazioni 1-5, in cui quando in formula (I) $b_0 = 0$, Y nel pontante bivalente C è scelto tra Y_P e Y_{AR} , preferibilmente Y_{AR} .
7. Composti secondo le rivendicazioni 1-6, in cui Y^3 è scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



8. Composti secondo la rivendicazione 7, in cui Y^3 è scelto tra i seguenti: (Y12), avente le due valenze libere nelle posizioni orto rispetto all'atomo di azoto; (Y16) con le due valenze legate ai due eteroatomi, (Y1) (pirazolo) 3,5-disostituito.
9. Composti secondo le rivendicazioni 1-7, in cui in formula

(I) i precursori di B sono scelti tra acido ferulico, N-acetilcisteina, cisteina, acido caffeico, acido idrocaffeoico e gentisico, preferibilmente acido ferulico e N-acetilcisteina.

10. Composti secondo le rivendicazioni 1-8, in cui i farmaci precursori sono scelti tra gabapentina, norvalina, arginina, pregabalina, (S)3-isobutilGABA o agmatina.
11. Composti secondo le rivendicazioni 1-10, scelti tra i seguenti: acido 1-[4-(nitroossimetil)benzoilamminometil]cicloesan acetico (XVA);
- acido 1-[3-(nitroossimetil)benzoilamminometil] cicloesanacetico (XVIA);
- acido 1-[2-(nitroossimetil)benzoilammino metil]cicloesan acetico (XVIIA);
- acido 1-(4-nitroossibutanoilamminometil)cicloesanacetico (XVIII A);
- acido 1-(nitroossimetossicarbonilamminometil)cicloesan acetico (XIXA);
- acido 1-{[4-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil ammino metil}cicloesanacetico (XXA);
- acido 1-{[3-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil ammino metil}cicloesanacetico (XXIA);
- acido 1-{[2-(nitroossimetil)benzoilossi]metossicarbonil ammino metil}cicloesanacetico (XXIIA);
- acido 1-[3-(nitroossimetil)fenossicarbonilammino metil]

cicloesanacetico (XXIIIA);

acido {2-metossi-4-[(1E)-3-[4-(nitroossibutossi)-3-ossa-1-propenilfenossi] carbonilamminometil cicloesanacetico (XXIVA);

acido 3(S)-[4-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVA);

acido 3(S)-[3-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVIA);

acido 3(S)-[2-(nitroossimetil)benzoilamminometil]-5-metil-esanoico (XXVIIA);

acido 3(S)-[4-(nitroossibutanoilamminometil)-5-metil-esanoico (XXVIII A);

acido 3(S)-[(nitroossimetossicarbonilamminometil]-5-metil-esanoico (XXIXA);

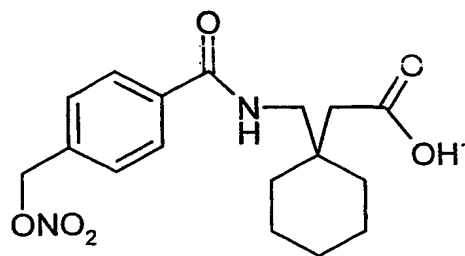
acido 3(S)-{[2-(nitroossimetil)benzoilossi]metossi carbonilammino metil}}-5-metil-esanoico (XXXA);

acido 3(S)-{[3-(nitroossimetil)benzoilossi]metossi carbonil amminometil}}-5-metil-esanoico (XXXIA);

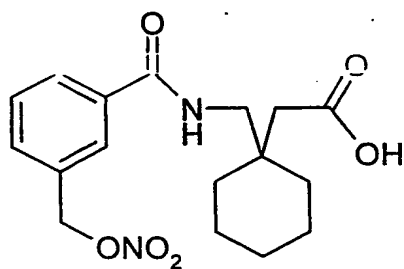
acido 3(S)-{[4-(nitroossimetil)benzoilossi]metossi carbonil amminometil}}-5-metil-esanoico (XXXIIA);

acido 3(S)-[(3-nitroossimetil)fenossicarbonilammino metil]-5-metil-esanoico (XXXIIIA);

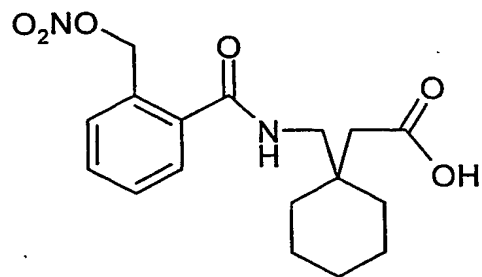
acido 3(S)-{2-metossi-4-[(1E)-3-[4-(nitroossibutossi)-3-ossa-1-propenilfenossi] carbonilamminometil-5-metil-esanoico (XXXIVA);



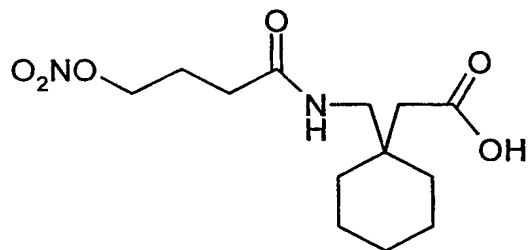
(XVA)



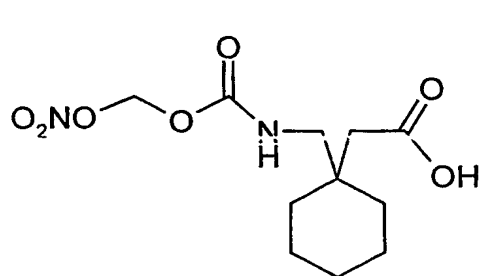
(XVIA)



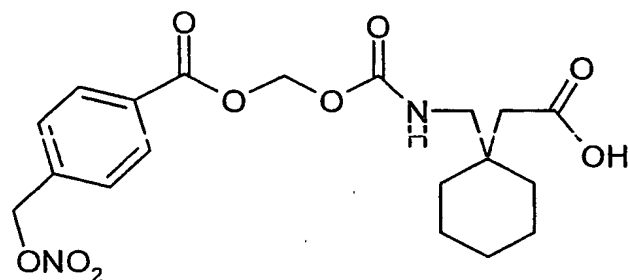
(XVIIA)



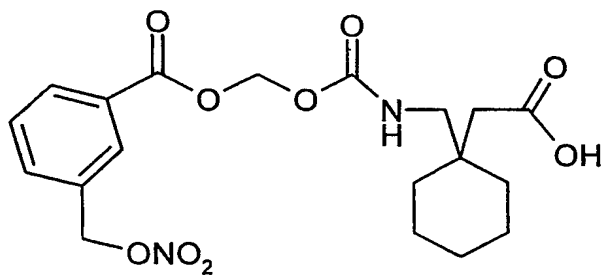
(XVIII A)



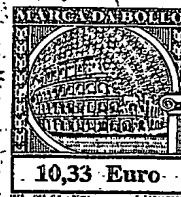
(XIXA)

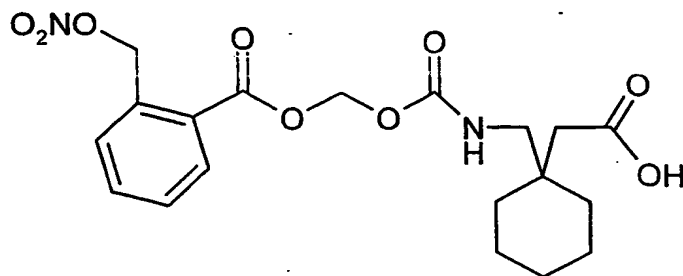


(XXA)

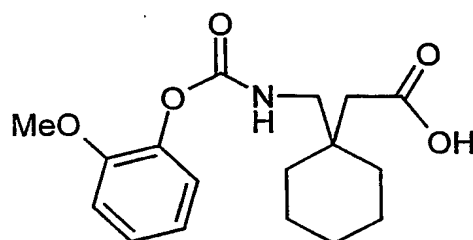


(XXIA)

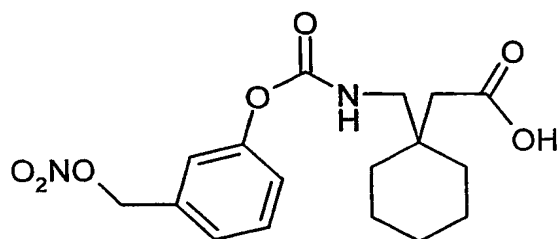




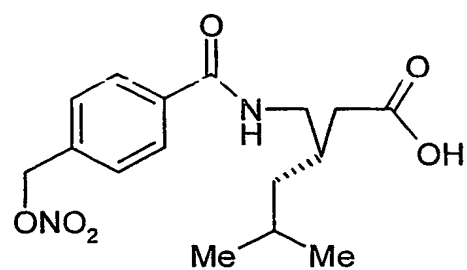
(XXIIA)



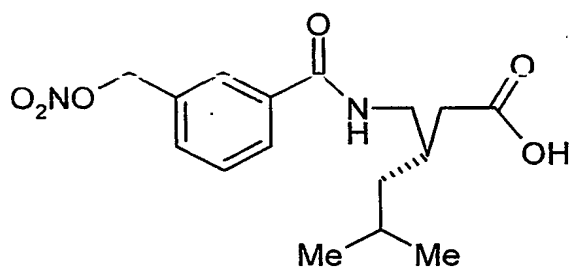
(XXIVA)



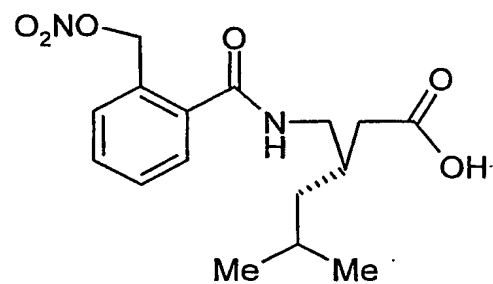
(XXIIIA)



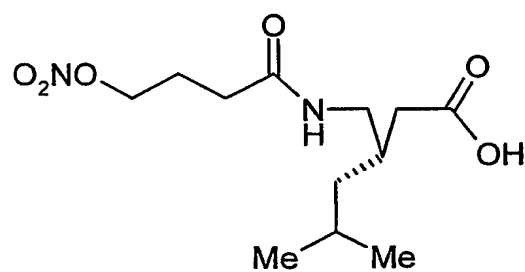
(XXVA)



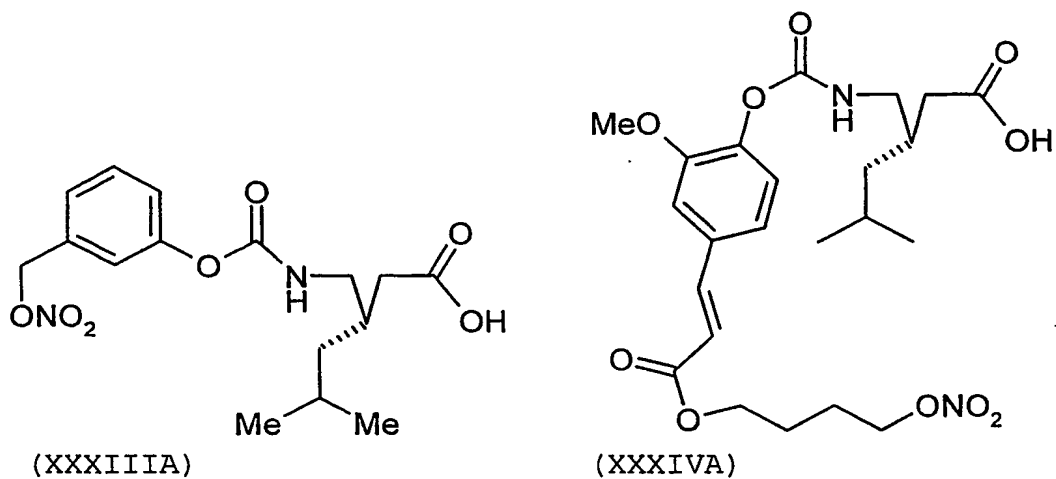
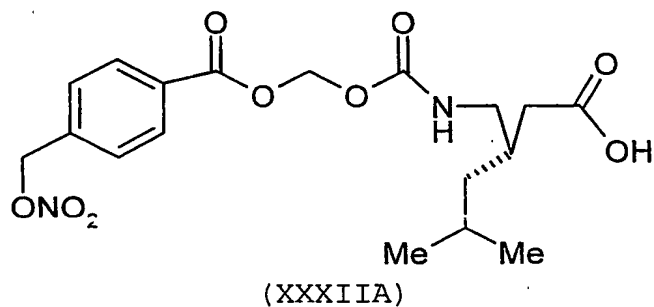
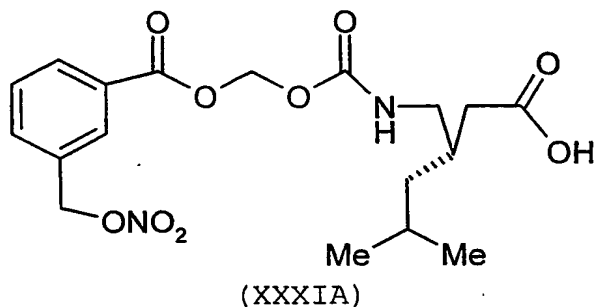
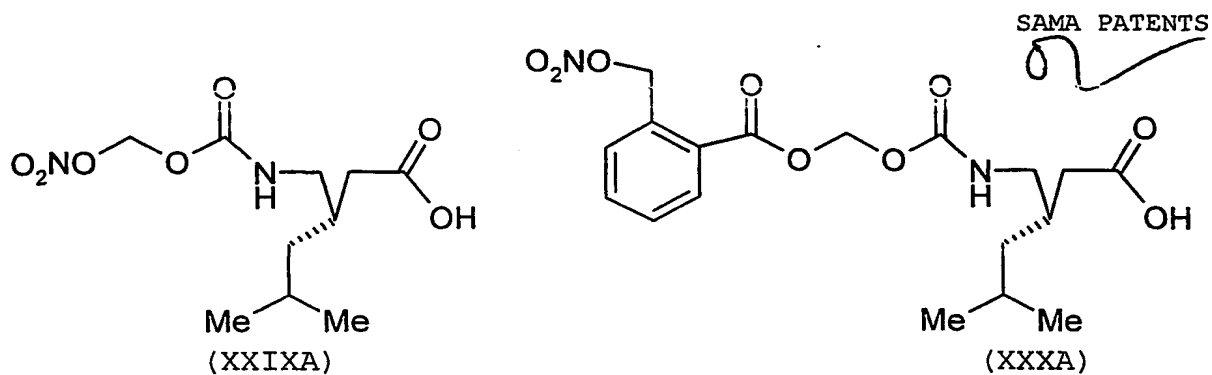
(XXVIA)



(XXVIIA)



(XXVIII A)



12. Composti secondo le rivendicazioni 1-11 in combinazione con composti donatori di NO.

13. Composti secondo la rivendicazione 12, in cui i composti

donatori di NO contengono nella molecola radicali dei seguenti farmaci: aspirina, acido salicilico, ibuprofene, paracetamolo, naproxene, diclofenac e flurbiprofen.

14. Composizioni farmaceutiche comprendenti come principi attivi i composti delle rivendicazioni 1-12.
15. Composti secondo le rivendicazioni 1-13 per uso come medicamento.
16. Uso dei composti secondo le rivendicazioni 1-13 per preparare farmaci per il dolore cronico, in particolare dolore neuropatico.

Milano, 17 DIC. 2002

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

Danielle Sama

